

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61K 31/19, A61K 31/44, A61K 47/34, A61K 47/38	A1	(11) International Publication Number: WO 00/04896 (43) International Publication Date: 03 February 2000 (03.02.2000)
(21) International Application Number: PCT/JP99/03899 (22) International Filing Date: 21 July 1999 (21.07.1999) (30) Priority Data: 10/206320 22 July 1998 (22.07.1998) JP (60) Parent Application or Grant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. [/]; (.) KISHIMOTO, Hideyuki [/]; (.) HASHIMOTO, Yoshimi [/]; (.) TAKAMATSU, Miki [/]; (.) EGAWA, Yasushi [/]; (.) KISHIMOTO, Hideyuki [/]; (.) HASHIMOTO, Yoshimi [/]; (.) TAKAMATSU, Miki [/]; (.) EGAWA, Yasushi [/]; (.) NAGAI, Shozo ; (.)		Published
(54) Title: SOLID PREPARATION CONTAINING SPARINGLY SOLUBLE NSAIDS (54) Titre: PREPARATION SOLIDES CONTENANT DES AINS AISEMENT SOLUBLES (57) Abstract A readily absorbable solid composition comprising sparingly soluble NSAIDs of the propionic acid type, a water-soluble polymeric base, and a nonionic surfactant. (57) Abrégé L'invention concerne une composition solide facilement absorbable qui comprend des AINS aisément solubles du type d'acide propionique, une base polymère hydrosoluble et un surfactant non ionique.		



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/19, 31/44, 47/38, 47/34</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/04896</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月3日(03.02.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03899</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月21日(21.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/206320 1998年7月22日(22.07.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岸本英之(KISHIMOTO, Hideyuki)[JP/JP] 高松三紀(TAKAMATSU, Miki)[JP/JP] 〒425-0072 静岡県焼津市大住180 山之内製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) 橋本佳己(HASHIMOTO, Yoshimi)[JP/JP] 江川 清(EGAWA, Yasushi)[JP/JP] 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 特許部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: SOLID PREPARATION CONTAINING SPARINGLY SOLUBLE NSAIDS</p> <p>(54)発明の名称 難溶性NSAIDs含有固形製剤</p> <p>(57) Abstract A readily absorbable solid composition comprising sparingly soluble NSAIDs of the propionic acid type, a water-soluble polymeric base, and a nonionic surfactant.</p>		

(57)要約

難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面
活性剤を含有してなる易吸収性固形組成物

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GN	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	CM	カメルーン	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	CW	キュニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	OR	ギリシャ	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

Description

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

明 細 書

難溶性NSAIDs含有固形製剤

技術分野

本発明は、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有してなる易吸収性固形製剤に関するものである。

背景技術

非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）の中でプロピオン酸系NSAIDsは、消炎、鎮痛、解熱作用を平均して有し、副作用が比較的少ないことから鎮痛・解熱剤及び感冒薬の成分として広く使用されている。しかし、プロピオン酸系NSAIDsには難溶性の薬物も多く、そのままでは消化管での吸収性、とりわけ即効性に難があった。

従来から難溶性薬物については溶解性の改善を目的とする種々の製剤技術が検討されている。例えば、特開平7-291854には、難溶性薬物を親水性高分子及び溶解性改善剤と共に水性溶媒の存在下に粉碎した後で水を除去することにより得た固体分散体が開示され、通常の固体分散体とは異なる溶解挙動を示すこと、即ち、水中で難溶性薬物を含む微細な液滴を生じて分散して急速に溶解する旨が記載されている。また、特開昭56-110612には、難溶性薬物をポリビニルピロリドン等と（或いは更に界面活性剤と）配合し流動層造粒法により造粒した圧縮成型物が開示され、スプレードライ法や湿式造粒法を用いた圧縮成型物に比べて溶出試験において優れた結果を得た旨が記載されている。一方、特開平6-128147には、水難溶性薬品の結晶粒子を気中に分散させ水溶性高分子溶液を噴霧・付着された後乾燥した組成物が崩壊試験において優れた溶出を示すことが記載されている。

更に、EP274870には、NSAIDsを界面活性剤のミセルに包含したカプセル剤が開示され、溶解速度実験により溶解性を向上した結果が記載されている。

5 しかし、このような溶解性の改善によって、必ずしも消化管での吸収性向上が得られるわけではなく、むしろそうでない場合が多い。

10 難溶性薬物の消化管での吸収性向上を図る技術として、WO 96/19239には難溶性薬物を非晶質化し、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物が開示され、イヌに経口投与した場合の2つの薬動学的パラメータ、即ち、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）の増大を示して、吸収性の向上が記載されている。しかし、即効性の指標となる最高血中濃度到達時間（Tmax）の短縮は得られていない。

15 一方、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsであるイブプロフェンについては、チョウ等がβ-シクロデキストリンにイブプロフェンを2対3のモル比で包接させてTmaxを短縮させる試みを報告しているが製剤的に嵩高くなる欠点があった（Int. J. Pharm., 28, 95-, 1986）。また、特開昭62-292718にはイブプロフェンに対し5～100重量%のステアリン酸マグネシウムを配合した製剤が開示され、Tmaxの短縮が記載されている。しかし、この方法もステアリン酸マグネシウム等の多量の混合により錠剤の成形性が低下する欠点がある。

30 発明の開示

 本発明の目的は、新たな製造設備を必要とせず、簡単な製剤工程によって得られる、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsの溶解性のみならず消化管での吸収性を向上した、とりわけ即効性のある固形組成物を提供することにある。

35 本発明者らは難溶性NSAIDsの吸収性向上製剤について鋭意検討を重ねた結果、非晶質化が必要な一般の難溶性薬物とは異なり、意外にも難溶性のプロピオン酸系NSAIDsに限っては水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤と共に単純に造粒することにより、溶解性及び吸収性が向上し、特にTmaxを短縮できることを発見して、本発明を完成するに至った。

40 即ち、本発明は難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有してなる易吸収性固形組成物である。また、本発明は難溶性のプロピオン酸系NSAIDsに水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を配合する工程を含む易吸収性固形組成物の製造方法である。更に、本発

5 明は難溶性のプロピオン酸系NSAIDsに水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を配合することからなる難溶性のプロピオン酸系NSAIDsの吸収性改善方法である。

10 本発明の固形組成物は、従来技術と比較して、①薬物の非晶質化が必要でないこと、②水系溶媒を加えての混合粉碎等の複雑な工程を必要としないこと、③流動層造粒法や噴霧乾燥法等の特殊な造粒工程に限定されないことで新たな製造設備を必要としないこと、④嵩高や成形性の低下の問題もないこと、及び⑤Tmaxを短縮することから即効性が期待できる点で優れている。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

20 本発明の難溶性のプロピオン酸系NSAIDsとしてはイブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、プラノプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェンなどが挙げられる。本発明により最も顕著に溶解性、吸収性の改善が得られるのは、イブプロフェンである。

30 本発明で使用する水溶性高分子基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと省略する）、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと省略する）、ポリビニルピロリドン（以下、PVPと省略する）、メチルセルロース（以下、MCと省略する）、エチルセルロース（以下、ECと省略する）、マクロゴール、ヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる。これらの中では、HPMC、HPC、PVP及びMCが特に好ましい。

35 水溶性高分子基剤の配合量は、イブプロフェン1重量部に対して0.01～10重量部であり、好ましくは0.05～5重量部、さらに好ましくは0.05～1重量部である。この理由としては、配合量が0.01重量部未満では、薬物の吸収を向上させるのに至らない場合が多いからである。一方、10重量部を越える場合では、製剤の容量が大きいため服用しづらく実用上、好ましくないからである。水溶性高分子基剤は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

45 本発明で使用する非イオン性界面活性剤としては、シヨ糖脂肪酸エステル（シュガーエステル）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソル

5 ビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテル等が挙げられる。これらの
中では、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が特に好ましい。

 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば、水素添加ヒマシ油ポリオ
10 キシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン水素添加ヒマシ油、ポリオキシエチ
レン硬化ヒマシ油（20 E. O）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（5 E. O）、
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬
15 化ヒマシ油 60（HCO-60）が挙げられる。

 ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、例えば、ポリソルベ
ート 40（ツイーン 40）、ポリソルベート 60（ツイーン 60）、ポリソルベ
20 ート 65、ポリソルベート 80（ツイーン 80）、モノラウリン酸ポリオキシエ
チレンソルビタン（20 E. O）が挙げられる。

 ブロックポリマー型エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレン [160]
25 ポリオキシプロピレン [30] グリコール（プルロニック F68）、ポリオキシ
エチレンオキシプロピレンセチルエーテル（20 E. O 4 P. O）が挙げられる。

 非イオン性界面活性剤の配合量は、イブプロフェン 1 重量部に対して 0.01
30 ～5 重量部であり、好ましくは 0.05～2 重量部、さらに好ましくは 0.05
～1 重量部である。この理由としては、配合量が 0.01 重量部未満では、薬物
の吸収を向上させるのに至らない場合が多いからである。一方、5 重量部を越え
35 る場合では、非イオン性界面活性剤の種類によっては製剤の製造が困難なことも
あり実用上、好ましくないからである。非イオン性界面活性剤は 1 種または必要
に応じて 2 種以上混合して使用することができる。

 本発明で使用するイブプロフェンと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性
40 剤の構成比は重量比として、イブプロフェン：水溶性高分子基剤：非イオン性界
面活性剤＝1：（0.01～10）：（0.01～5）である。好ましくは、1：
45 （0.05～5）：（0.05～2）であり、更に好ましくは 1：（0.05～
1）：（0.05～1）である。

 本発明の固体組成物は、難溶性のプロピオン酸系 NSAIDs と水溶性高分子
50 基剤及び非イオン性界面活性剤に結合剤を加えて造粒するか、難溶性のプロピオ

ン酸系NSAIDs及び水溶性高分子基剤に非イオン性界面活性剤を結合剤に溶解したものに加えて造粒して得られるか、これらの混合物に製剤的に許容される賦形剤を添加して造粒したものから、必要であれば減圧乾燥、通風乾燥、流動層乾燥等により溶媒を除去して得られる。又は、成分を溶解させたり、分散させた液を噴霧乾燥や凍結乾燥しても得られる。また、造粒法はこれらに特に限定されない。

得られた造粒物はそのままでも使用できるが、製剤的に許容される賦形剤を添加し、経口用固形製剤として通常知られている散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、チュワブル錠、発泡錠、丸剤、用時溶解型錠剤、用時溶解型顆粒剤、用時溶解型細粒剤等に製剤化しても良い。

本発明において単に「造粒」とは、粉体、塊状物、溶液又は熔融液など種々の形状となっている製剤原料を用いて、ほぼ均一な形の大きさの粒（すなわち粒子）を作る操作の全てを意味し、特定の方法で「造粒」とするとは、その特定の方法でほぼ均一な形と大きさの粒を作ることを意味する。

具体的に例えば、①円筒造粒機等を使用し、原料粉末に結合剤溶液を加えて練合し結合物をダイスやスクリーン面におしつけ、押し出して成形造粒する押出造粒法、②スピードミル（昭和エンジニアリング社製）、パワーミル（ダルトン社製）等を使用して湿潤混和物を破砕により一定の大きさの粒にする破砕造粒法、③原料粉末に結合剤溶液を加えてヘンシェルミキサー（Rheinstahl Henschel AG社製）、プラネタリーミキサー等を使用して混合攪拌しながら造粒する攪拌造粒法、④遠心流動造粒装置（例えばフロイント産業社製）、ロートプロセッサ（エロマティッカー富士産業社製）、マルメライザー（不二パウダル社製）等を使用して回転させた原料に結合剤を噴霧するかまたは被覆することによって球形の粒子を作る回転造粒法、⑤液体或いは懸濁液を噴霧し噴霧された液滴を乾燥する噴霧乾燥機（例えば大川原化工機社製）を使用する噴霧乾燥法、⑥空気流により原料粉末の流動層を形成させ、乾燥しながら層中に結合剤溶液を噴霧し液体架橋により粒子同士を付着凝集させて造粒する流動層造粒機（例えばスパイラルフロー、フロイント産業社製。ニューマルメライザー、不二パウダル社製）を使用する流

5 動層造粒法である。

本発明の固体組成物の使用目的、使用量は難溶性のプロピオン酸系NSAIDsのそれらの通常考えられる範囲であれば、特に制限されるものではないが、例えばそのまま解熱鎮痛剤として用いることが出来る。また、薬学的に許される成分を配合することも出来る。配合可能な成分は例えば他の解熱鎮痛成分、催眠鎮

10 静成分、カフェイン類、ビタミン類、制酸剤、生薬等である。

15 他の解熱鎮痛成分としては例えばアスピリン、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、イソプロビルアンチピリン、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ピロキシカム等である。催眠鎮

20 静成分としては例えばブロムワレリル尿素、アリルイソプロビルアセチル尿素等である。カフェイン類としては例えばカフェイン、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン等である。ビタミン類としては例えばビタミンB₁、ビタミンB₂及びビタミンC、更にそれらの誘導体ならびにそれらの塩類等である。制酸

25 剤としては例えばケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アミノ酢酸等である。

30 生薬としては例えばカンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、地竜、サンショウ、ショウキョウ、チンピ等である。

35 更に本発明の固体組成物は、種々の薬学的に許される成分を配合して感冒薬として用いることも出来る。配合可能な成分は例えば他の解熱鎮痛剤成分、抗ヒスタミン成分・抗アレルギー成分、鎮咳成分、去痰成分、気管支拡張成分、漢方処方成分、カフェイン類、ビタミン類、制酸剤、生薬等である。

40 抗ヒスタミン成分・抗アレルギー成分としては例えばマレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸カルビノキサミン、塩酸シプロヘプタジン、メキタジン、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼスラチン、アステミゾール、

45 エバスチン、トラニラスト、フマル酸エメダスチン、オキサトミド等である。

50 鎮咳成分としては例えば臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメボル

5 フェン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、クエン酸チベピジン、ヒベ
ンズ酸チベピジン、塩酸アクラミド、ノスカピン、塩酸ノスカピン等である。

10 去痰成分としては例えばグアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、
塩化リゾチーム、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステイン、L-カルボシ
ステイン、塩酸アンブロキシオール、塩酸ブロムヘキシシン、アセチルシステイン等
である。

15 気管支拡張成分としては例えば塩酸メチルエフェドリン、メチルエフェドリン
サッカリン塩、フェニルプロパノールアミン、フマル酸ホルモテロール、塩酸プ
ロカテロール、塩酸イソブレナリン、臭化フルトロピウム、プロピオン酸ベクロ
20 メタゾン、硫酸イソブレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸トリメトキノール等
である。

25 漢方処方成分としては例えば葛根湯、桂枝湯、香蘇散、柴胡桂枝湯、小柴胡湯、
小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等である。

他の解熱鎮痛剤成分、カフェイン類、ビタミン類、制酸剤、生薬等については、
例えば前項に挙げた成分を配合できる。

図の簡単な説明

30 図1には、試料2及び試料6をイヌに経口投与したときの血漿中イブプロフェ
ン濃度と薬動学的パラメーターを示す。

発明を実施するための最良の形態

40 以下に実施例及び試験例をもって、本発明を具体的に説明する。

実施例1

45 イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部、マクロゴール2重量部及びポ
リオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)2重量部をとり、エタノール2
重量部を加え乳鉢で練合する。エタノールを留去し、造粒物を得た。これを試料
1とする。

50 実施例2

5 イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部及びポリオキシエチレン硬化ヒ
マシ油(HCO-60)2重量部をとり、エタノール2重量部を加え乳鉢で練合
する。エタノールを留去し、造粒物を得た。この造粒物75重量部、微結晶セル
10 ロース20重量部、部分 α 化デンプン5重量部からなり、イブプロフェン100
mgを含む錠剤を常法により製造し、試料2とする。

実施例3

15 イブプロフェン20重量部、HPC12重量部及びポリオキシエチレン硬化ヒ
マシ油(HCO-60)1重量部をとり、エタノール8重量部を加え乳鉢で混練
する。エタノールを留去し、造粒物を得た。

実施例4

20 イブプロフェン20重量部、PVP1重量部をニーダーにとり、ポリオキシエ
チレンソルビタン脂肪酸エステル(ツイーン80)4重量部をエタノール・水混
25 液(2:1)5重量部に溶解した液を加え練合する。溶媒を留去し、造粒物を得た。
更にこれをカプセルに充てんしてカプセル剤とした。

実施例5

30 イブプロフェン10重量部、ヒドロキシエチルセルロース6重量部及、ポリオ
キシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール(プルロニックF68)
2重量部をとり、メタノール4重量部を加えブラネタリーミキサーで練合する。
35 メタノールを留去し、造粒物を得た。これをパワーミルにより粒度を揃え、細粒
剤とした。

実施例6

40 イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部を高速攪拌造粒機にとり、ポリ
オキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)2重量部をエタノール・水混液(1:
1)3重量部に溶解した液を加え練合する。これに微結晶セルロースを10重量
45 部加え更に練合する。この練合物の溶媒を留去し、顆粒を得た。この顆粒を85
重量部、微結晶セルロース10重量部、部分 α 化デンプン5重量部からなり、イ
ブプロフェン75mgを含む錠剤を常法により製造し、試料3とする。

実施例7

イブプロフェン 10 重量部、HPMC 2 重量部を流動層造粒装置にとり、ポリ
オキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60) 2 重量部を水・エタノール混液(1 :
1) 3 重量部に溶解した溶液を用いて造粒する。この造粒物を 7.5 重量部、微結
晶セルロース 20 重量部、部分 α 化デンプン 5 重量部からなり、イブプロフェン
7.5 mg を含む錠剤を常法により製造し、試料 4 とする。

実施例 8

イブプロフェン 10 重量部に対し、表 1 に示す量の HPMC 及びポリオキシエ
チレン硬化ヒマシ油(HCO-60) をとり、ジクロロメタンに溶解する。この
溶液を噴霧乾燥装置を用いて噴霧乾燥し、試料 5-1 ~ 試料 5-7 を得た。

表 1

試料名	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
HPMC	2	4	5	10	15	20	30
HCO-60	2	2	5	5	5	5	5

(単位：重量部)

比較例

市販のイブプロフェン 50 mg を含有する製剤。これを試料 6 とする。

試験例 1

日本薬局方溶出試験パドル法による試験を行い、試験開始 5 分後のイブプロ
フェン溶出量(μ g/mL)を求めた。試験液には水を使用し、溶出液量は 500mL、パド
ルの回転数は 100rpm とした。試験は、イブプロフェン原体、試料 5-1 ~ 5-7 及
び試料 6 について行った。各試料のイブプロフェン含有量はいずれも 150 mg
である。その結果を表 2 に示す。

表 2

試料名	原体	1	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7	6
溶出量	5.7	62.8	55.2	61.8	54.8	78.8	73.0	75.4	97.6	0.0

(単位： μ g/mL)

原体及び試料 6 (比較例) の溶出量に比較し、本発明により製した造粒物は良
好な溶出を示すことが証明された。また、試料 1 のような乳鉢での単純な混合で
も、試料 5-1 ~ 試料 5-7 のような噴霧乾燥法でも同様に溶解性は改善される
ことが示された。

試験例 2

日本薬局方溶出試験パドル法による試験を行い、試験開始 5 分後のイブプロフェン溶出量 ($\mu\text{g/mL}$) を求めた。試験液には水を使用し、溶出液量は 500mL、パドルの回転数は 100rpm とした。試験は、試料 3、4 及び 6 について行った。各試料のイブプロフェン含有量はいずれも 150mg である。その結果を表 3 に示す。

表 3

試料名	3	4	6
溶出量	42.5	47.5	0.0

(単位: $\mu\text{g/mL}$)

試料 6 (比較例) の溶出量に比較し、本発明により製した錠剤は良好な溶出を示すことが証明された。又、攪拌造粒法 (試料 3)、流動層造粒法 (試料 4) のいずれで製造しても溶出量は同等であった。試験例 1 の結果も併せて、本発明は造粒法を問わないことが示された。

試験例 3

体重約 10kg の雄性ビーグル犬 5 頭を投与前日から 18 時間絶食させ、試料 2 又は試料 6 を水約 20mL とともに経口投与した。経時的に前肢静脈よりヘパリン処理を行った注射筒により採血した。採血した血液は 3000rpm で 15 分間遠心分離し血漿を得た。この血漿中のイブプロフェン量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。その結果を図 1 に示した。

尚、投与した試料中のイブプロフェン量は、試料 2、試料 6 (比較例 1) 共に 100mg である。

図 1 に示すとおり、試料 2 は試料 6 と比べて AUC 及び Cmax を優位に向上させ、Tmax を顕著に短縮した。この結果により、本発明の固形組成物はイブプロフェンの吸収性を向上し、即効性が期待できることが確認された。

実施例 9

イブプロフェン 5 重量部に対し、表 4 の水溶性高分子基剤 1 重量部及び非イオ

ン性界面活性剤 1 重量部をとり、エタノールを加え乳鉢中で混練した後、通風乾燥機を用いて溶媒を留去して造粒物を得た。これを試料 7-1～試料 7-9 とする。ただし、試料 7-4 は乾燥物がペースト状であったため、粉末化剤として結晶セルロースを 6 重量部加え上記の方法で混練、乾燥を行い顆粒状の試料を得た。

試験例 4

試料 7-1～試料 7-9 及び対照としてイブプロフェン原末について日本薬局方溶出試験パドル法による試験を行い、試験開始 5 分後のイブプロフェン溶出量 ($\mu\text{g/mL}$) 求めた。試験液には日本薬局方崩壊試験法第一液 (pH 1.2) を使用し、溶出液量は 500mL、パドルの回転数は 50rpm とした。各試料のイブプロフェン含有量はいずれも 150mg である。その結果を表 4 に示す。

表 4

試料名	水溶性高分子基剤	非イオン性界面活性剤	溶出量
原体	—	—	0.00
7-1	HPMC	HCO-60	67.73
7-2	HPC	HCO-60	80.04
7-3	MC	HCO-60	67.73
7-4	PVP	HCO-60	151.88
7-5	マクロール	HCO-60	20.52
7-6	EC	HCO-60	22.58
7-7	HPMC	ツイーン 80	98.52
7-8	HPMC	ブルロニック F 68	51.31
7-9	HPMC	ソルビトール脂肪酸エステル	18.47

(単位: $\mu\text{g/mL}$)

イブプロフェンの原体は日本薬局方崩壊試験法第一液 (pH 1.2) には全く溶解しなかったが、本発明により製した造粒物は、水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の種類に因らず溶解性が改善されることが証明された。

実施例 10

表 5 の薬物 5 重量部に対し、HPMC 1 重量部及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HCO-60) 1 重量部をとり、エタノールを加え乳鉢中で混練した後、通風乾燥機を用いて溶媒を留去して造粒物を得た。これを試料 8-1～試料 8-9 とする。

試験例 5

試料 8-1 ~ 試料 8-9 及び対照として各々の薬物の原体について日本薬局方溶出試験パドル法による試験を行い、試験開始 5 分後の各薬物の溶出量 (μ g/mL) 求めた。試験液には日本薬局方崩壊試験法第一液 (pH 1.2) を使用し、溶出液量は 500mL、パドルの回転数は 50rpm とした。各試料は各々の薬物一回投与量相当を含む。その結果を表 5 に示す。

表 5

試料名	薬物	溶出量	
		試料	対照
8-1	イブプロフェン	67.73	0.00
8-2	フェノプロフェン	912.60	11.47
8-3	ケトプロフェン	10.42	1.57
8-4	プラノプロフェン	90.19	17.81
8-5	ナプロキセン	40.52	5.92
8-6	フルルビプロフェン	8.26	0.22
8-7	インドメタシン	0.78	0.09
8-8	ロキソプロフェン	121.64	101.73
8-9	ニフェジピン	0.00	0.00

(単位: μ g/mL)

薬物が難溶性のプロピオン酸系 NSAIDs である試料 8-1 ~ 試料 8-6 はいずれも原体に比べて顕著に溶解性が改善された。難溶性のアリール酢酸系 NSAIDs である試料 8-7 も溶解性も改善はされたものの未だ溶解性は低く、難溶性プロピオン酸系 NSAIDs に比べると幾分実用性に劣る。一方、薬物が難溶性ではないプロピオン酸系 NSAIDs である試料 8-8 では特に溶解性の更なる改善は見られず、また、薬物が難溶性降圧剤のニフェジピンである試料 8-9 では全く溶解性の改善はされなかった。以上の結果から、本発明の製剤技術は、難溶性薬物の内で特に難溶性プロピオン酸系 NSAIDs に限って有効であること、及び、プロピオン酸系 NSAIDs の内でも難溶性のものに限って有効であることが明らかになった。

実施例 11

イブプロフェン 10 重量部、HPC 3 重量部をプラネタリーミキサーにとり、

ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール(プルロニックF
68)2重量部をエタノール・水混液(1:1)3重量部に溶解した液を加え練合
する。これに微結晶セルロースを10重量部加え更に練合する。この練合物の溶
媒を留去し、顆粒を得た。同様にリン酸ジメモルファン60重量部、d-マレイ
ン酸クロルフェニラミン7重量部、dl-塩酸メチルエフェドリン120重量部、無
水カフェイン150重量部、乳糖100重量部及びトウモロコシデンプン53重
量部をとり100重量部の10%PVP水溶液を結合剤として顆粒を得た。イブプ
ロフェン顆粒を75重量部、ジメモルファン顆粒を50重量部、微結晶セルロー
ス13重量部、部分 α 化デンプン7重量部からなり、イブプロフェン75mgを
含む錠剤を常法により得た。

実施例12

イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部を高速攪拌造粒機にとり、ポリ
オキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)2重量部をエタノール・水混液(1:
1)3重量部に溶解した液を加え練合する。これに微結晶セルロースを10重量
部加え更に練合する。この練合物の溶媒を留去し、顆粒を得た。同様にリン酸ジ
ヒドロコデイン6重量部、マレイン酸クロルフェニラミン2重量部、dl-塩酸メチ
ルエフェドリン16重量部、無水カフェイン20重量部、乳糖60重量部及びト
ウモロコシデンプン20重量部をとり30重量部の10%HPC水溶液を結合剤として
顆粒を得た。イブプロフェン顆粒を36重量部、ジヒドロコデイン顆粒を51重
量部、微結晶セルロース11重量部、部分 α 化デンプン5重量部からなり、イブ
プロフェン50mgを含む錠剤を常法により得た。

産業上の利用可能性

本発明によれば、新たな製造設備を必要とせず、簡単な製剤工程によって、難
溶性のプロピオン酸系NSAIDsの溶解性のみならず消化管での吸収性を向上
し、とりわけ即効性が期待できる固形組成物を提供できる。

Claims

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

請 求 の 範 囲

10

15

20

25

30

35

40

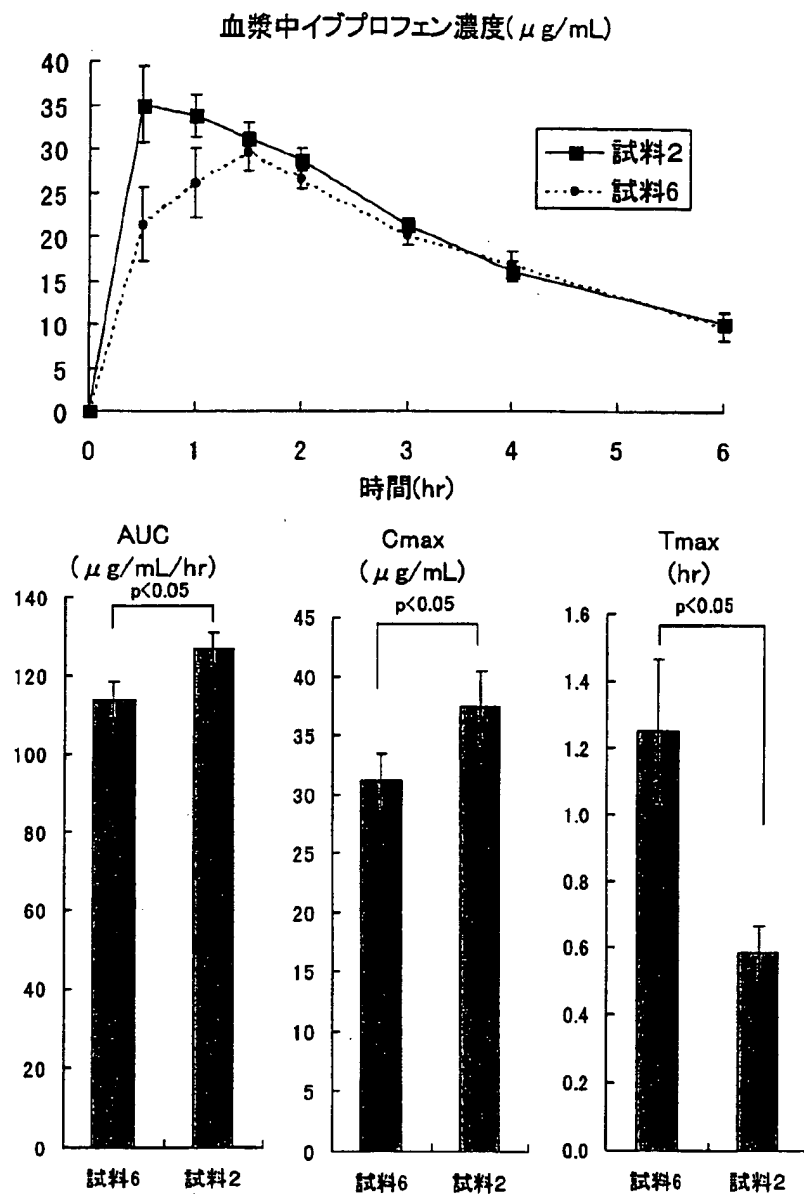
45

50

55

1. 難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有してなる易吸収性固形組成物。
2. 難溶性のプロピオン酸系NSAIDsがイブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、プラノプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェンから選択される1種又は2種以上である請求の範囲1項記載の固形組成物。
3. 1重量部の難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと、0.01～10重量部の水溶性高分子基剤及び0.01～5重量部の非イオン性界面活性剤を含有してなる請求の範囲1項記載の固形組成物。
4. 難溶性のプロピオン酸系NSAIDsがイブプロフェンである請求の範囲1項記載の固形組成物。
5. 水溶性高分子基剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン及びメチルセルロース、エチルセルロース、マクロゴールから選択される1種又は2種以上である請求の範囲1項記載の固形組成物。
6. 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテル、ショ糖脂肪酸エステルから選択される1種又は2種以上である請求の範囲1項記載の固形組成物。
7. イブプロフェンとヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有してなる請求の範囲1項記載の固形組成物。
8. 難溶性のプロピオン酸系NSAIDsに水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を配合することからなる難溶性のプロピオン酸系NSAIDsの吸収性改善方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ A61K31/19, 31/44, 47/38, 47/34 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁶ A61K31/19, 31/44, 47/38, 47/34 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), MEDLINE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-291063, A (Maruho K.K.), 5 November, 1996 (05. 11. 96) (Family: none)	1-8
Y	JP, 9-255569, A (Daito K.K.), 30 September, 1997 (30. 09. 97) (Family: none)	1-8
Y	JP, 9-157162, A (Sato Seiyaku K.K.), 17 June, 1997 (17. 06. 97) (Family: none)	1-8
Y	EAST. PHARM, vol. 33, no. 389, p149-151, 1990: CHODARY, K.P.R ET AL., "EVALUATION OF WATER SOLUBLE CELLULOSE POLYMERS AS CARRIER RS FOR KETOPROFEN SOLID DISPERSIONS" refer to abstract	1-8
Y	EUR. J. PHARM. SCI, vol. 1, no. 2, p109-114, 1993: OJANTAKANEN, S ET AL., "BIOAVAILABILITY OF IBUPROFEN FROM HARD GELATIN CAPSULES CONTAINING DIFFERENT VISCOSITY GRADES OF HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE AND SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE" refer to abstract	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 October, 1999 (13. 10. 99)		Date of mailing of the international search report 26 October, 1999 (26. 10. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/03899

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ⁸ A61K31/19, 31/44, 47/38, 47/34		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ⁸ A61K31/19, 31/44, 47/38, 47/34		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 8-291063, A (マルホ株式会社) 5. 11月. 1996 (05. 11. 99) ファミリーなし	1-8
Y	JP, 9-255569, A (ダイト株式会社) 30. 9月. 1997 (30. 09. 97) ファミリーなし	1-8
Y	JP, 9-157162, A (佐藤製菓株式会社) 17. 6月. 1997 (17. 06. 97) ファミリーなし	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> 〇欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	13. 10. 99	国際調査報告の発送日 26.10.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 鶴見 秀紀 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8415

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EAST. PHARM, vol. 33, no. 389, p149-151, 1990: CHODARY, K. P. R ET AL 「EVALUATION OF WATER SOLUBLE CELLULOSE POLYMERS AS CARRIER RS FOR KETOPROFEN SOLID DISPERSIONS」 abstract 参照	1-8
Y	EUR. J. PHARM. SCI, vol. 1, no. 2, p109-114, 1993: OJANTAKANEN, S ET AL 「BIOAVAILABILITY OF IBUPROFEN FROM HARD GELATIN CAPSULES CONTAINING DIFFERENT VISCOSITY GRADES OF HYDROXYPROPYL METH YL CELLULOSE AND SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE」 abstract 参照	1-8